

*Caffeic acid phenethyl ester (CAPE) propolis dan Matrix Metalloproteinase 8  
(MMP-8) dalam proses inflamasi*

(TINJAUAN PUSTAKA)

**SKRIPSI**

*Diajukan untuk melengkapi*

*Salah satu syarat mendapatkan gelar*

*Sarjana Kedokteran Gigi*



**OLEH:**

**MEIZA DIANRA PUTRI**

**J111 11 275**

**UNIVERSITAS HASANUDDIN  
FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI  
MAKASSAR**

**2014**

## HALAMAN PENGESAHAN

Judul : *Caffeic acid phenethyl ester (CAPE)* propolis dan  
matriks metalloproteinase 8 (MMP-8) dalam proses  
inflamasi

Oleh : Meiza Dianra Putri/J111 11 275

Telah Diperiksa dan Disahkan  
Pada Tanggal November 2014

Oleh :

Pembimbing



**Prof. Dr. drg. Sherly Horax, MS.**  
NIP. 19580403 198603 2 002

Mengetahui,

**Dekan Fakultas Kedokteran Gigi**  
**Universitas Hasanuddin**



**Prof. drg. H. Mansjur Nasir, Ph.D.**  
NIP. 19540625 198403 1 001

## KATA PENGANTAR

Puji dan syukur penulis panjatkan kepada Allah SWT atas segala karunia dan berkah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “*Caffeic acid phenethyl ester CAPE* propolis dan *matriks metalloproteinase 8* dalam proses inflamasi” yang merupakan salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Kedokteran Gigi pada Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hasanuddin.

Salam dan shalawat senantiasa tercurah untuknya Nabi Muhammad SAW, kepada keluarga, sahabat, dan orang-orang yang masih istiqomah dijalan-Nya. Dengan bekal ilmu pengetahuannya, penulis dapat menikmati Islam sebagai sebuah pondasi peradaban.

Keberhasilan ini tidak akan terwujud tanpa adanya bimbingan, perhatian, bantuan, dan dorongan dari berbagai pihak. Oleh karena itu pada kesempatan ini dengan segala kerendahan hati penulis mengucapkan terimakasih yang sebesar – besarnya kepada :

1. Ayahanda **Muhtar**, ibunda **Rosni Erawati** dan adikku **Makfirah Maya Safira** yang senantiasa mendoakan dan memberi semangat dalam menyelesaikan skripsi ini
2. **Prof. Dr. drg. Sherly Horax, MS** selaku dosen pembimbing yang telah meluangkan waktu untuk memberikan arahan dan bimbingan dalam menyusun skripsi ini.

3. **Prof. drg. H. Mansjur Nasir, Ph.D** Selaku Dekan Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hasanuddin yang telah memberikan kepercayaan kepada penulis untuk menimba ilmu di Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hasanuddin.
4. **drg. Amin Kansi** Selaku Pembimbing Akademik yang telah membimbing dari awal semester hingga saat ini.
5. Sahabat-sahabatku **Muzdalifah Solina Berutu, Alicia Nadia Linardi, Ika Dwi Eka Wati, A.Putri Nur Intan, dan Ririn Sundari** yang selalu menemani dalam proses menyelesaikan skripsi ini
6. Teman-teman Bagian IKGA **Suci Anggriani, Atikah Balqis, Annisa Wicita, Nasrah Saputri, Mukarramah, Winarmi, Fransisco, Abi Rafdi**

Penulis menyadari sepenuhnya bahwa dalam penulisan skripsi ini masih banyak kekurangan, namun harapan penulis semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi pihak yang akan mengadakan kajian yang sama. Akhir kata, Saran dan kritik yang bersifat membangun sangat penulis harapkan demi penyempurnaan skripsi ini. Semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi kita semua.

Makassar, 1 November 2014

Meiza Dianra Putri

## DAFTAR ISI

HALAMAN SAMPUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN .....	ii
KATA PENGANTAR.....	iii
DAFTAR ISI .....	v
DAFTAR GAMBAR.....	vii
ABSTRAK.....	viii
BAB I. PENDAHULUAN	
1.1 Latar Belakang .....	1
1.2 Tujuan Penulisan .....	3
1.3 Metode Penulisan .....	3
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	
2.1 Propolis .....	4
2.1.1 Definisi Propolis .....	4
2.1.2 Komposisi Propolis .....	5
2.1.3 Kegunaan Propolis .....	6
2.1.4 Mekanisme Kerja Propolis.....	7
2.1.5 Aktivitas Biologi Propolis.....	7
2.2 Caffeic Acid Phenethyl Ester (CAPE) Propolis .....	9

2.3 Matrix Metalloproteinase (MMPs) .....	12
2.4 Hubungan MMPs dan Proses Peradangan .....	16
2.5 Peran Propolis sebagai Anti Inflamasi .....	23
BAB III PEMBAHASAN .....	26
BAB IV. PENUTUP	
4.1 Kesimpulan .....	29
4.2 Saran .....	29
Daftar pustaka .....	30

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. <i>Propolis</i> .....	5
Gambar 2 . <i>Caffeic Acid Phenetyl Ester</i> .....	10
Gambar 3. <i>Jenis-jenis MMPs</i> .....	13
Gambar 4 : <i>Struktur MMPs</i> .....	15
Gambar 5: <i>Pulpitis Irreversibel</i> .....	17
Gambar 6 : <i>Peradangan pada Pulpa</i> .....	19
Gambar 7 : <i>MMPs dan Proses Inflamasi</i> .....	20
Gambar 8 : <i>Peradangan pada Jaringan Periodontal</i> .....	21
Gambar 9 : <i>Patologis Periodontitis</i> .....	22

***Caffeic acid phenethyl ester (CAPE) Propolis dan Matrix Metalloproteinase 8 (MMP-8) dalam proses inflamasi***

**ABSTRAK**

**Latar Belakang:** Indonesia merupakan negara yang memiliki kekayaan hayati yang beranekaragam. Salah satunya yang dihasilkan oleh lebah adalah propolis. Propolis adalah bahan resin yang diperoleh dari berbagai jenis tumbuhan yang memiliki berbagai efek menguntungkan seperti anti bakteri, anti inflamasi, anti virus, imunostimulator, dan anti kanker. Propolis sebagai anti inflamasi karena memiliki kandungan *CAPE (Caffeic Acid Phenethyl Ester)* di dalamnya. Selain *CAPE*, *MMP-8* (matriks metalloproteinase 8) juga memiliki peran penting dalam proses peradangan pada rongga mulut. Dengan tujuannya mengetahui peranan *Caffeic acid phenethyl ester CAPE* yang terdapat pada propolis dan peranan *matriks metalloproteinase 8* dalam proses inflamasi. Tulisan ini dibuat dengan menggunakan metode studi kepustakaan. Hasil studi pustaka ini dapat disimpulkan bahwa *MMP-8* merupakan enzim yang memiliki peran penting dalam proses peradangan pada rongga mulut yang akan meningkat jika terjadi peradangan dan akan menurun jika mendapatkan perawatan. Salah satu perawatannya yaitu dengan pemberian propolis karena memiliki kandungan *CAPE* yang mampu menekan enzim-enzim pada proses inflamasi.

**Kata Kunci:** *CAPE (Caffeic Acid Phenethyl Ester)*, *MMP-8* (matriks metalloproteinase 8), Peradangan



***Caffeic acid phenethyl ester (CAPE) Propolis and Matrix Metalloproteinase 8 (MMP-8) in Inflammatory Process***

**ABSTRACT**

**Background:** Indonesia is a country with diverse biological richness. One product produced by bees is propolis. Propolis is a resinous material obtained from a variety of plant species that has various beneficial effects such as anti-bacterial, anti-inflammatory, antiviral, immunostimulatory, and anti-cancer. Propolis is anti-inflammatory because it contains CAPE (Caffeic Acid Esters Phenethyl) in it. In addition, MMP-8 (matrix metalloproteinase 8) also has an important role in inflammatory processes in the oral cavity. To find out about Caffeic acid phenethyl ester, CAPE, propolis, and matrix metalloproteinase 8 in the inflammatory process. Using the methods of literary study. **Conclusion:** MMP-8 is an enzyme that has an important role in inflammatory processes in the oral cavity that will increase if there is inflammation and will decrease if treated. One of the treatments is the administration of propolis because it contains CAPE which is able to suppress the enzymes in the inflammatory process.

**Keywords:** CAPE (Caffeic acid phenethyl ester), MMP-8 (matrix metalloproteinase 8), Inflammation

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1 Latar Belakang**

Indonesia merupakan negara yang memiliki kekayaan hayati yang beranekaragam termasuk keanekaragaman tanaman obat.<sup>1</sup> Penggunaan obat-obatan yang berasal dari bahan alam yang kaya akan berbagai metabolit sekunder seperti tanin,terpenoid,alkaloid,dan flavonoid yang memiliki anti mikroba dan anti inflamasi.<sup>2</sup> Salah satu kekayaan hayati yang dihasilkan oleh lebah antara lain propolis ,madu, dan *pollen*. Propolis adalah bahan resin yang di peroleh dari berbagai jenis tumbuhan, terutama dari bagian kuncup dan daun yang sering digunakan sebagai obat tradisional yang memiliki berbagai efek menguntungkan seperti anti bakteri, anti fungi, anti inflamasi, anti virus, imunostimulator, dan anti kanker.<sup>3,4</sup>

Propolis memiliki aktivitas anti inflamasi yang dapat meningkatkan sistem imun tubuh. Manfaat propolis dalam kesehatan gigi dan mulut adalah sebagai anti inflamasi karena memiliki kandungan *CAPE (Caffeic Acid Phenetyl Ester)* di dalamnya. *CAPE* adalah senyawa kimia dalam propolis yang dapat menghambat peradangan (anti inflamasi), anti kanker dan anti oksidan, selain itu dapat juga digunakan sebagai irigasi saluran akar, *pulp capping direct* dan *indirect*, sebagai

media penyimpanan gigi yang mengalami *avulse*, dan mengobati ulserasi pada rongga mulut.<sup>4,5</sup>

CAPE yang terdapat dalam propolis memiliki berbagai karakteristik salah satunya yaitu berperan sebagai anti inflamasi yang memudahkan masuk kedalam sel dapat menginhibisi LOX dan COX yang terlibat dalam jalur metabolisme dan juga menginhibisi pelepasan sitokin inflamasi dan meningkatkan produksi sitokin anti inflamasi secara simultan seperti IL-10 dan IL-4. Selain itu *CAPE* juga dapat mengurangi infiltrasi sel inflamasi neutrofil dan monosit.<sup>6</sup>

Selain *CAPE* yang terdapat pada propolis, ditemukan juga matriks metalloproteinase yang memiliki peran penting dalam kondisi patologis deskruktif seperti peradangan, pertumbuhan tumor, dan metastasis. Matriks metalloproteinase merupakan enzim yang dapat mendegradasi berbagai komponen ECM ( Ekstra Cellular Matrix) yang terbagi dari beberapa komponen yaitu collagenases II (MMP-1, MMP-8, MMP-13), gelatinases (MMP-2 dan MMP-9), stromelysin (MMP-3, MMP-10, MMP-11, dan MMP-19), matrilysin (MMP-7, MMP-12 dan MMP-18). Matriks metalloproteinase yang berperan dalam proses peradangan pada rongga mulut yaitu MMP-8. MMP 8 merupakan matriks metalloproteinase yang banyak ditemukan dalam rongga mulut ketika terjadi proses peradangan. Kadar MMP 8 akan meningkat jika di dalam rongga mulut mengalami peradangan dan apabila tidak terjadi proses peradangan kadar MMP 8 tersebut akan menurun.

## **1.2 Tujuan Penulisan**

Untuk memperoleh pengetahuan mengenai *Caffeic acid phenethyl ester* CAPE propolis dan *matriks metalloproteinase 8* dalam proses inflamasi

## **1.3 Metode Penulisan**

Dalam penyusunan skripsi ini, penulis menggunakan metode studi kepustakaan (library study), yaitu dengan mengumpulkan, membaca, dan mempelajari sejumlah buku teks, literature, jurnal ilmiah, artikel internet, dan lain-lain yang dapat memberikan penjelasan dan keterangan yang berhubungan dengan “*Caffeic acid phenethyl ester (CAPE)* propolis dan *matriks metalloproteinase 8(MMP-8)* dalam proses inflamasi”

## **BAB II**

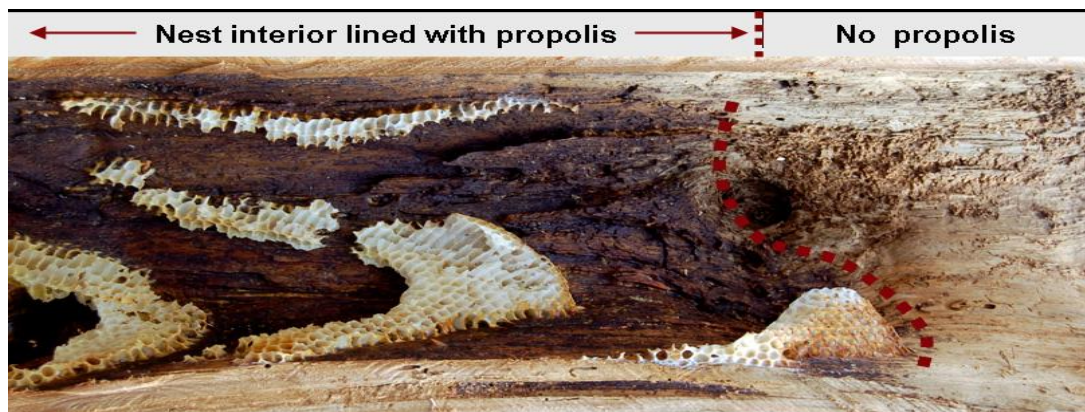
### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Propolis**

##### **2.1.1 Definisi Propolis**

Indonesia merupakan salah satu negara tropis yang memiliki kekayaan alam melimpah berupa flora dan fauna. Salah satu fauna yang bermanfaat bagi manusia adalah lebah madu. Hasil yang dapat diperoleh dari lebah madu adalah propolis, madu, polen, royal, dan jeli. Kata propolis berasal dari bahasa Yunani, yaitu *pro* berarti pertahanan dan *polis* berarti kota, sehingga propolis bermakna pertahanan kota (atau sarang lebah).<sup>7</sup>

Lebah menggunakan propolis untuk memperkuat sarangnya, sebagai bahan pelapis yang dapat melindungi sarangnya dari faktor pengganggu dari luar, misalnya serangga, kumbang atau tikus, meratakan dinding sarang lebah, sebagai bahan pengisi lubang atau celah dan perekat pada sarang lebah, melindungi sel sarang tempat ratu lebah menetas telurnya sehingga larva lebih terlindungi dari penyakit dan sebagai antibakteri.<sup>8</sup>



**Gambar 1.** Propolis (Sumber : Finstrom MS, Spivak M. Propolis and bee health : the natural history and significance of resin use by honey bees. *Apidologie* 2010;41:295-311)

### 2.1.2 Komposisi Propolis

Komposisi dari propolis sebenarnya sangat bervariasi tergantung pada letak geografisnya. Diperkirakan angka nutrisi utamanya yaitu protein max 1 g/100g , karbohidrat max g/100g, lemak max 1g/100g. Komponen utama dari propolis adalah flavonoid dan asam fenolat, termasuk CAPE yang kandungannya mencapai 50% dari seluruh komposisi.<sup>8</sup> Kandungan dari propolis sebagian besar terdiri dari : resin (40-55%), lilin lebah dan asam lemak (20-35%), minyak aromatik (sekitar 10%), serbuk sari (sekitar 5%), dan komponen lain seperti mineral dan vitamin. Selain itu banyak pula terkandung berbagai senyawa kimia antara lain, asam amino, asam alifatik-esternya, asam aromatic -esternya, alcohol, aldehida, khalkon, dihidrokhalkon, flavon, flavanon, hidrokarbon, keton, dan terpenoid.<sup>9</sup> Komponen tersebut kaya akan vitamin B1,B2,B6,C,E, dan elemen mineral seperti, Mg, Ca, I, K, Na, Cu, Zn, Mn, dan Fe. Propolis juga mengandung

asam lemak dan enzim seperti *succinic dehydrogenase*, *glukosa-6-fosfatase*, *adenosine trifosfat*, dan *sam fosfatase*.<sup>6</sup>

### 2.1.3 Kegunaan Propolis

Propolis dapat digunakan sebagai obat yang sangat bermanfaat misalnya obat tradisional yang diambil langsung dari alam yang menyebabkan komposisi dan efektivitasnya dapat berubah-ubah, obat tradisional mengandung biokimia kompleks yang bekerja secara sinergis yang mengakibatkan kurangnya efek yang ditimbulkan bila dilakukan ekstraksi pada zat aktifnya, karena kayanya zat aktif dalam suatu obat alami, obat-obat tradisional ini dapat mengobati beberapa penyakit yang kadang sulit dijelaskan dalam dunia kedokteran. Propolis dapat digunakan untuk melawan bakteri yang menyebabkan radang tenggorokan, jamur penyebab infeksi kulit, dan virus penyebab flu, selain itu dapat pula digunakan untuk meningkatkan sistem kekebalan tubuh secara alami karena adanya bioflavonoid yang dapat membantu meningkatkan produksi serta aktifitas sel-sel imun.<sup>10</sup>

Dalam dunia kedokteran telah dijelaskan bagaimana penerapan dari propolis tersebut, dimana propolis dapat dijadikan sebagai anti jamur, anti bakteri, anti inflamasi, anti kanker dan berbagai penyakit lainnya.<sup>11</sup> Sedangkan dalam dunia kedokteran gigi digunakan sebagai pengobatan luka, sebagai irigasi saluran akar, *pulp capping direct* dan *indirect*, dan mengobati ulserasi pada rongga mulut.<sup>5</sup>

#### 2.1.4 Mekanisme Kerja Propolis

Mekanisme propolis sebagai antiinflamasi telah diteliti oleh beberapa peneliti yang mana propolis dapat mengurangi terjadinya peradangan karena adanya kandungan CAPE dan quercetin yang berperan untuk menekan aktivitas sel T. CAPE ini mampu menghambat *Nuclear Transcription Faktor Kappa B* (NF- $\kappa$ B) dan stimulan IL-2 yang memacu proliferasi kerja dari sel T itu sendiri, sedangkan quercetin bisa mempengaruhi jalur siklooksigenase. Kedua senyawa tersebut sama-sama berperan untuk menghalangi lipooksigenase dan siklooksigenase.<sup>8</sup>

#### 2.1.5 Aktivitas Biologis propolis

##### a) Anti Inflamasi

Aktivitas inflamasi telah dibuktikan oleh beberapa penelitian pada tikus bahwa efek ekstrak ethanol propolis sebagai anti peradangan pada kaki tikus menunjukkan antiinflamasi yang signifikan dan mampu menghambat inflamasi baik itu kronis maupun akut yang mana dapat menghambat kerja *mieloperoxidase*, *NADPH-oxidase*, *ornithine decarboxylase*, *tyrosine-protein-kinase*, dan *hyaluronidase* dari sel mast babi. Selain itu adanya flavonoids dan *cinnamic acid derivatives* yang terdapat pada propolis, termasuk *acacetin*, *quercetin*, dan *naringenin caffeic acid phenyl ester* (CAPE) dan *caffeic acid* (CA) mampu menghambat radikal bebas yang menginduksi *reactive oxygen species* (ROS) dan



menilitin sehingga dapat menginduksi pelepasan asam arachidonat, produksi PGE2 dan pelepasan histamine. Sebagai anti radang propolis mampu menghalangi lipooksigenase dan siklooksigenase. Lipooksigenase merupakan enzim utama neutrofil yang nantinya akan menghasilkan senyawa leukotrin, sedangkan siklooksigenase menghasilkan prostaglandin yang akan menjadi mediator dalam reaksi radang. Adanya hambatan tersebut akan berpengaruh pada produksi leukotrin, penurunan produksi leukotrin akan mempengaruhi aktifitas fagositosis neutrofil sehingga akan menekan proses radang. Terhambatnya jalur lipooksigenase dan siklooksigenase oleh CAPE, akan mengurangi terjadinya vasodilatasi pembuluh darah dan aliran darah akan berkurang sehingga migrasi leukosit (PMN) ke daerah radang juga menurun.<sup>8, 12</sup>

#### b) Anti Bakteri

Aktivitas antibakteri propolis yang sangat bervariasi ini lebih disebabkan komposisi dari propolis yang digunakan. Komposisi propolis sendiri sangat dipengaruhi oleh jenis dan umur tumbuhan, iklim, dan waktu di mana propolis tersebut diperoleh. Propolis menghambat pertumbuhan bakteri dengan mencegah pembelahan sel, sehingga menghasilkan pembentukan *Streptococcus* pseudo-multisel. Selain itu, propolis mengorganisir sitoplasma, membran sitoplasma dan dinding sel sehingga menyebabkan bacteriolysis parsial menghambat sintesis protein..<sup>13</sup>

#### c) Anti Fungi

Beberapa penelitian yang dilakukan oleh beberapa orang membuktikan bahwa propolis dapat bermanfaat sebagai anti jamur karena dapat menghambat *Scopulariopsis breveicaulis* dan *C. Albicans*.<sup>13</sup> Walaupun tidak ada perbedaan yang signifikan dibandingkan dengan nistatin, namun jika dibandingkan dengan antifungsi lain (*klotrimazol*, *ekonazol* dan *flukonazol*) ekstrak etanol propolis 20% memperlihatkan hasil yang signifikan.<sup>14</sup>

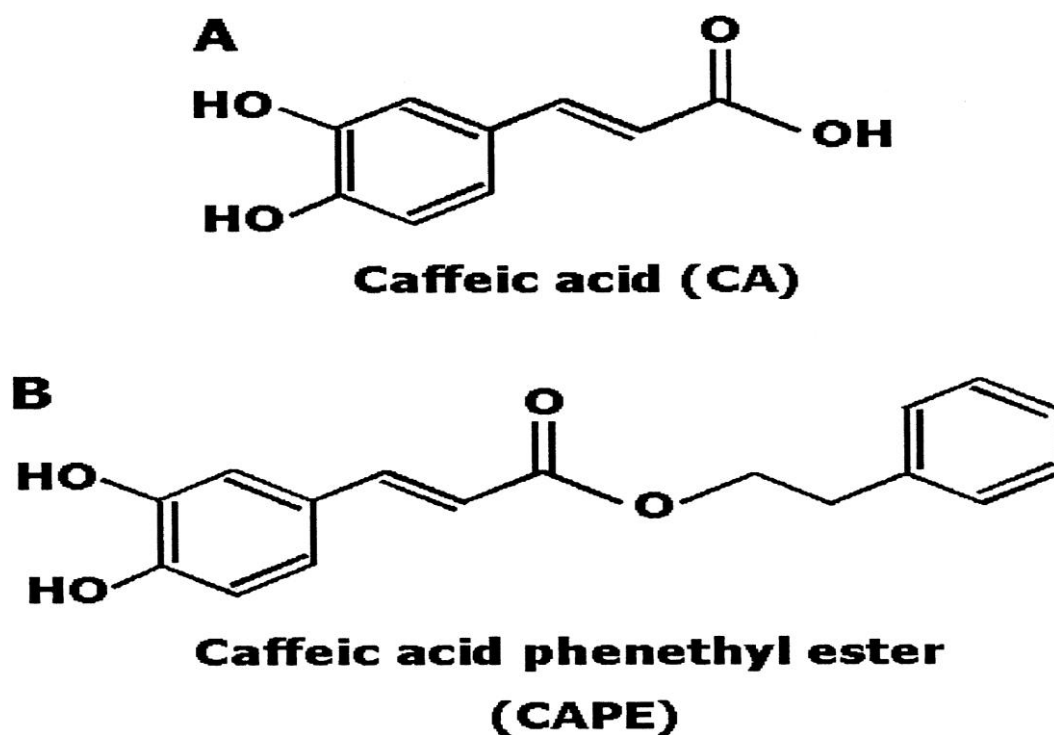
#### d.) Anti Oksidan

Propolis dapat menetrlakan racun karena memiliki kandugan yang mampu membersihkan polutan dan racun dalam tubuh, sehingga metabolisme sel dapat berlangsung optimal. Selain itu juga dapat mencegah timbulnya senyawa radikal bebas yang merupakan penyebab munculnya berbagai gejala penyakit termasuk sel-sel kanker.

## **2.2 Caffeic Acid Phenyl Ester (CAPE) Propolis**

Propolis memiliki aktivitas anti inflamasi yang dapat meningkatkan sistem imun tubuh karena memiliki kandungan *CAPE (Caffeic Acid Phenetyl Ester)* di dalamnya. CAPE merupakan senyawa sederhana yang mulai di kenal ketika campuran caffeic ester asam termasuk phenethyl ester diidentifikasi sebagai prinsip utama dari anti jamur dan anti bakteri. Selain itu CAPE merupakan salah satu komponen yang terkandung dalam propolis memiliki efek sebagai anti

inflamasi, anti viral, anti kanker, imonomodulator dan antioksidan dengan mekanisme tiap menghambat produksi *reactive oxygen species* (ROS).<sup>15,16</sup>



**Gambar 2.** a.) senyawa kimia *Caffeic acid* b.) senyawa kimia *Caffeic acid phenethyl ester*.

Sumber: <http://www.fasebj.org/content/18/14/1670/F1.expansion>

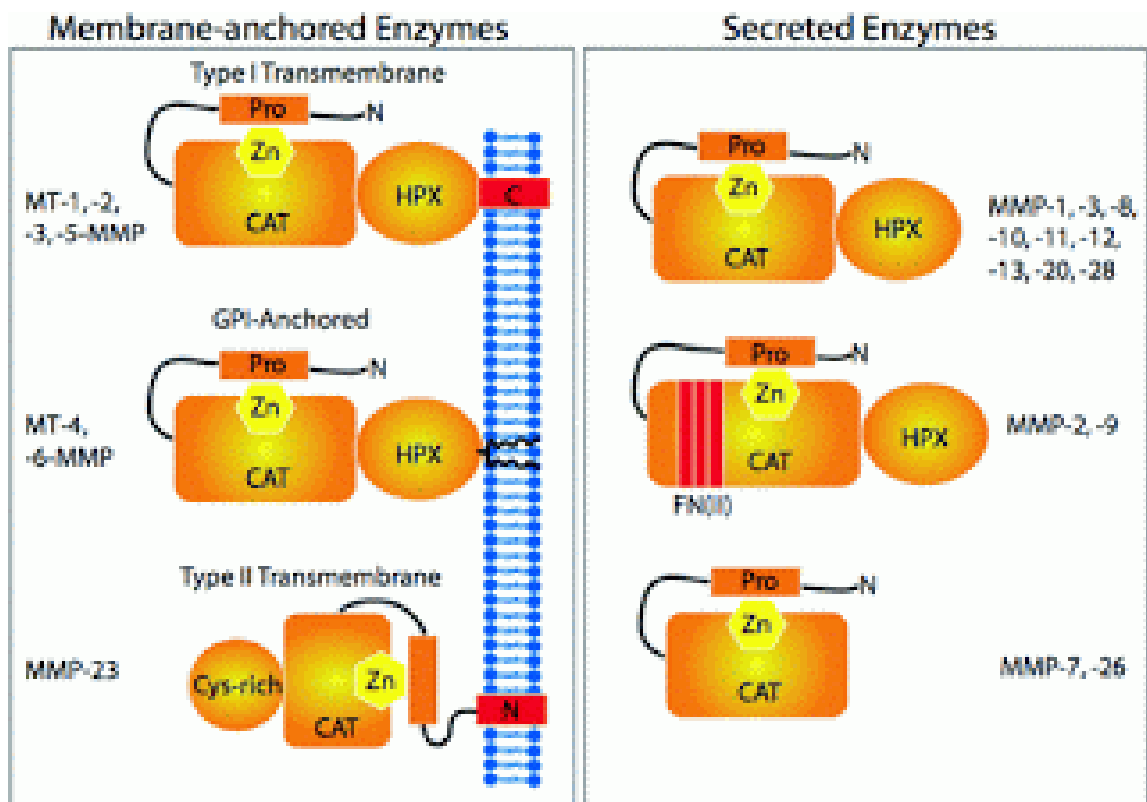
Aktivitas antibakterinya telah dibuktikan secara *in vitro* terhadap mikroorganisme yang berbeda antara *Enterococcus faecalis*, *Listeria monocytogenes*, *Staphylococcus aureus*. Secara umum, kombinasi dari anti-inflamasi, antibakteri dan antivirus merupakan suatu tindakan yang tepat dengan penerapan persiapan propolis yang mengandung *caffeic acid* untuk penyembuhan luka dan untuk mengobati sakit tenggorokan.<sup>13</sup> Aktivitas sebagai

anti inflamasinya juga dibuktikan oleh beberapa penelitian baik secara in vitro dan in vivo. Dimana CAPE akan menjadi modulator dari asam arakidonat kaskade dan untuk menghambat aktivitas cyclooxygenase-2 di dalam sel epitel mulut manusia dengan menekan peradangan akut pada inflamasi, dan juga dapat mempercepat penyembuhan luka pada kulit.<sup>17,18</sup>

Beberapa penelitian juga membuktikan bahwa senyawa CAPE memiliki aktivitas anti inflamasi dimana efisiensi administrasi tersebut dapat mencegah kerusakan oksidatif akibat E.Coli yang diinduksi pielonefritis pada salah satu hewan uji.<sup>18</sup> CAPE yang terdapat pada propolis didapatkan dengan menggunakan cara maserasi dengan tujuan memberikan waktu pelarut dan propolis berinteraksi sehingga pelarut dapat melarutkan propolis yang akan diekstrak.<sup>19</sup>

## 2.3 Matrix Metalloproteinase (MMPs)

MMPs merupakan enzim yang mendegradasi hampir semua ECM (Ekstra Cellular Matrix) dan memiliki peran penting dalam kondisi patologi deskruktif seperti peradangan, pertumbuhan tumor, dan metastasis. MMPs terbagi mejadi 6 sub kelompok yaitu kolagenase ,gelatinases,membrane type MMPs (MT-MMPs), stromelysins, dan matrilysins yang memiliki fungsi dan peran yang berbeda.<sup>20</sup>



Gambar 3 Jenis-jenis MMPs (sumber:

<http://bennyvariepradana.blogspot.com/2013/04/keterkaitan-antara-sistem-membran.html>)

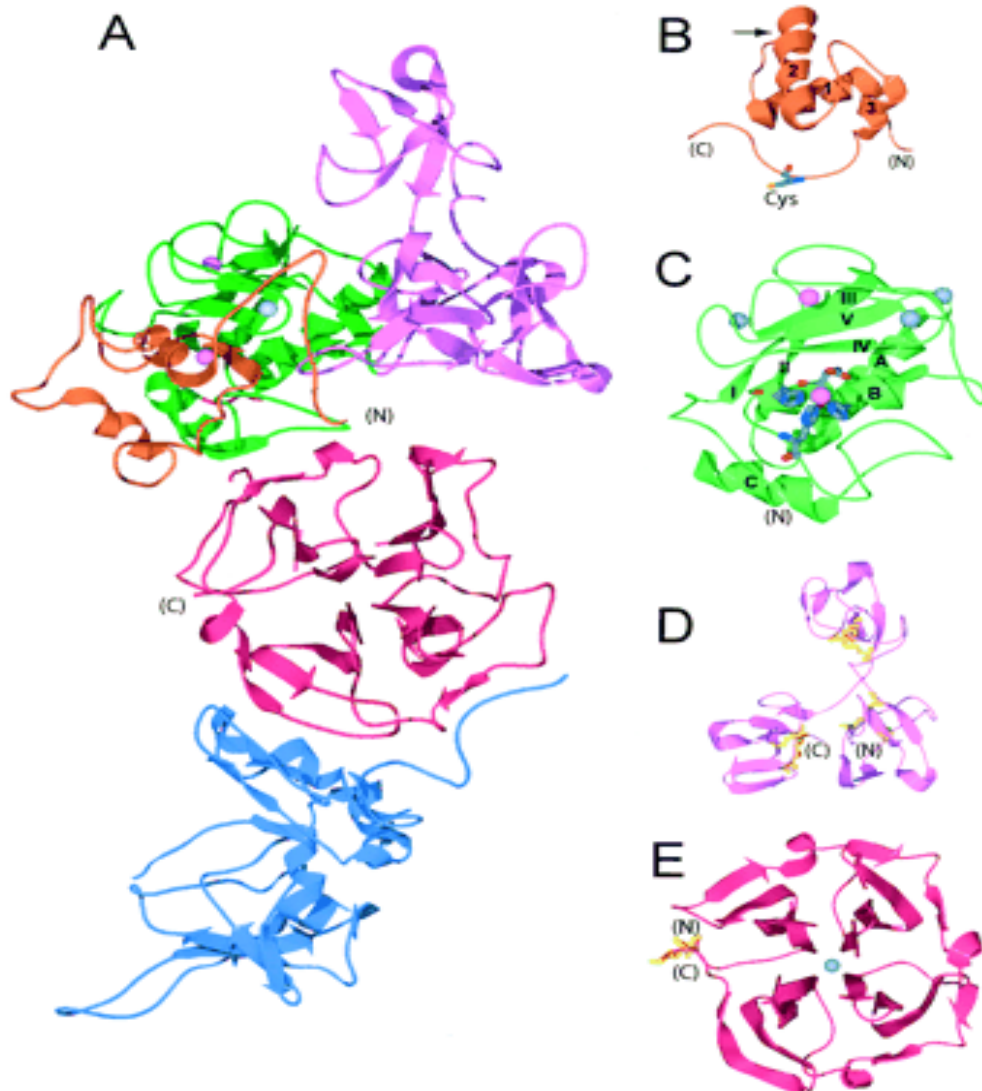
Yang terdapat dalam kelompok collagenase yaitu MMP-1, MMP-8, dan MMP-13 memiliki peran masing-masing dalam matrix metalloproteinase. MMP1 merupakan satu-satunya enzim yang mampu menginisiasi pemecahan kolagen interstisial, kolagen tipe I, kolagen tipe II, dan kolagen tipe III. Aktivitas kolagenolitik ini diperantarai oleh domain hemopexin dari MMP1 pada C terminalnya. MMP1 juga dapat mendegradasi kolagen tipe VII dan tipe X. MMP-8 memiliki kemampuan khas untuk mengurai kolagen tipe I dan III, yang memiliki peranan penting untuk kerusakan periodontal dalam periodontitis. MMP 13 memiliki peran sebagai pembentuk dan remodeling tulang. Pada proses remodeling tulang MMP 13 berfungsi untuk mengatur massa tulang yang terdapat didalam sel-sel kondrosit dan sel-sel endrosit.

Pada kelompok gelatinase terbagi atas 2 yaitu, Gelatinase A (MMP-2) dan gelatinase B (MMP-9) yang mudah mencerna kolagen- kolagen yang mengalami denaturasi gelatin. Enzim ini memiliki tiga fibronectin domain tipe II dimasukkan dalam domain katalitik, yang mengikat gelatin, kolagen, dan laminin.

Kelompok stromelysin terbagi pula atas 2 yaitu, stromelysin 1 (MMP-3) dan stromelysin 2 (MMP-10) keduanya memiliki substrat yang sama, tetapi MMP-3 memiliki efisiensi proteolitik lebih tinggi dari MMP-10. Selain mencerna komponen ECM, MMP-3 dapat mengaktifkan sejumlah proMMPs, dan proMMP-1.

Matrilysins ditandai dengan kurangnya domain hemopeksin. Matrilysin 1 (MMP-7) dan matrilysin 2 (MMP-26), dan sering disebut juga endometase. Selain komponen ECM, sel MMP-7 juga memproses pro- $\alpha$ -defensin, Fas-ligan, pro-tumor necrosis factor (TNF) - $\alpha$ , dan E-cadherin. Sedangkan MMP-26 berfungsi untuk mencerna sejumlah komponen ECM.

Menurut beberapa penelitian molekul yang mempengaruhi fungsi sel dapat dimodifikasi oleh MMPs dan dapat diaktifkan oleh MMP-2, MMP-3, dan MMP-9 meskipun kelebihan atau dengan inkubasi yang lama MMPs dapat membuat IL- $\beta$  inaktivasi. MMPs dapat memodulasi aktivitas proteinase lain dengan mengaktifkan enzim laten dan menonaktifkan inhibitornya. MMP-3 dapat membelah urokinase plasminogen activator dan MMP-1, MMP-8 dapat membelah  $\alpha$ -protease dan  $\alpha$ -antichymotrypsin. MMPs juga dapat mengaktifkan laten MMP-13, MT1-MMP dapat mengaktifkan MMP-8, serta MMP-2 yang bersamaan dengan MMP-13 dapat mengaktifkan MMP-9.<sup>21</sup>



**Gambar 4.** *Struktur MMPs*

- a)** ProMMP-2 dan TIMP-2 kompleks. Warna hijau menunjukkan propeptid, merah - domain katalitik, merah muda - domain fibronectin, merah - domain hemopeksin, dan TIMP-2. Biru - Atom seng pink, atom kalsium berwarna abu-abu
- b)** MMP-2 propeptid yang menunjukkan terjadinya proses pembelahan awal hingga aktivitas parsial
- c)** Domain katalitik dari MMP-1,  $\beta$ -helai diberi nomor I sampai V,  $\alpha$ -heliks di beri label a-c, N-terminal (N) ke C-terminal (C) dan  $\beta$ -helai dan  $\alpha$ -heliks adalah I-A-II-III-IV-V-B-C,
- d)** Domain fibronektin MMP-2, terdapat masing-masing 2 ikatan disulfide
- e)** Domain MMP-1 dan MMP-4, terdapat ikatan disulfide yang ditunjukkan pada nomor 1 dan 4

Sumber: <http://circres.ahajournals.org/content/92/8/827.long>



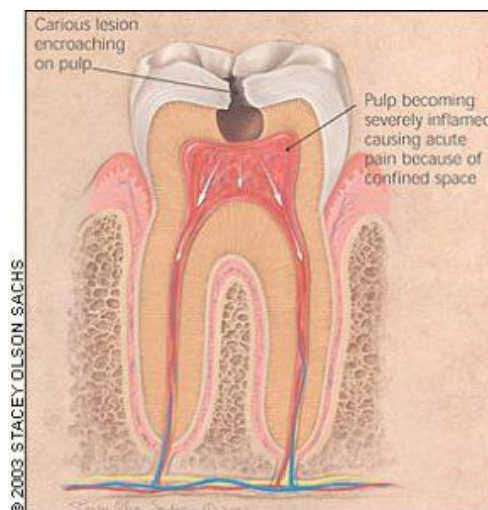
## **2.4 Hubungan MMPs dan Proses peradangan**

Peradangan merupakan respon biologis yang kompleks pada jaringan vaskuler dan sel imun terhadap stimulasi seperti patogen, merusakkan sel, atau iritasi. Respon radang ini berhubungan erat pada proses penyembuhan karena radang dapat menghilangkan penyebab luka. Proses terjadinya peradangan pada jaringan ditandai dengan adanya reaksi inflamasi atau reaksi vaskuler. Mula-mula terjadi dilatasi lokal dari arteriole dan kapiler sehingga plasma akan keluar. Selanjutnya cairan edema akan terkumpul di daerah sekitar luka, kemudian fibrin akan membentuk jala, struktur ini akan menutupi saluran limfe sehingga penyebaran mikroorganisme dapat dibatasi. Kemudian phagosit akan membungkus mikroorganisme yang kemudian akan terjadi digesti dalam sel. Hal ini mengakibatkan perubahan pH menjadi asam. Setelah itu protease seluler akan keluar yang akan menyebabkan lisis leukosit. Makrofag mononuclear akan menuju bagian yang infeksi untuk membungkus sisa-sisa leukosit. Dan akhirnya terjadi pencairan hasil proses peradangan.

Pulpitis adalah proses peradangan pada jaringan pulpa gigi kelanjutan dari proses karies yang tidak ditangani. Pulpitis ini terjadi karena karies yang terbentuk dan mengalami kerusakan email akibat dari fermentasi karbohidrat oleh bakteri-bakteri penghasil asam (*Streptococcus mutans*) yang menyebabkan proses demineralisasi. Bila karies sudah terbentuk dan tidak mendapat perawatan, maka proses demineralisasi terus berlanjut sehingga akan

menyebabkan karies menjadi meluas ke dalam gigi lalu menembus ke lapisan-lapisan email, dentin, dan pulpa. Bila karies sudah mencapai ke dalam ruang pulpa maka bakteri akan masuk kedalam ruangan tersebut dan mengakibatkan peradangan pada jaringan pulpa. Pulpitis terdiri dari dua yaitu, *Pulpitis Reversibel* adalah suatu kondisi inflamasi pulpa yang tidak parah. Jika penyebabnya dihilangkan, inflamasinya akan pulih kembali dan pulpa akan kembali normal. Penyebab Pulpitis Reversibel adalah stimuli ringan seperti karies insipien dan fraktur email yang mengakibatkan terbukanya dentin. *Pulpitis Irreversibel* adalah inflamasi parah yang tidak akan pulih kembali sekalipun penyebabnya dihilangkan sehingga akan menjadi nekrosis.<sup>22</sup>

Gejala pulpitis jenis ini menyebabkan episode nyeri spontan atau terus menerus tanpa ada stimulus eksternal.



**Gambar 5. Pulpitis Irreversibel**

Sumber: <http://luv2dentisha.wordpress.com/2010/05/08/pulpitis-reversibel-ireversibel-nekrosis-pulpa/>

Berdasarkan sifat eksudat yang keluar pulpitis terbagi atas; Pulpitis akut, dibagi menjadi pulpitis akut serosa parsialis yang hanya mengenai jaringan pulpa pada bagian kamar pulpa dan pulpitis akut serosa totalis yang mengenai saluran akar. Pulpitis akut fibrinosa dimana terdapat fibrinogen pada pulpa. Pulpitis akut, hemoragi terdapat eritrosit pada pulpa. Pulpitis akut purulenta, pada pulpitis ini terdapat infiltrasi sel massif yang berangsur berubah menjadi peleburan jaringan pulpa. Pada peleburan pulpa biasa terjadi abses

Berdasarkan ada atau tidaknya gejala terbagi atas; Pulpitis Simtomatis, merupakan pulpitis yang terjadi dari respon radang jaringan pulpa terhadap iritasi. Gambaran radiografi dari pulpitis ini memperlihatkan adanya karies yang luas. Pulpitis asimtomatis, merupakan proses peradangan yang terjadi sebagai mekanisme pertahanan dari jaringan pulpa terhadap iritasi. Pulpitis ini terjadi karena prosedur operatif, trauma, maupun gerakan ortodontik

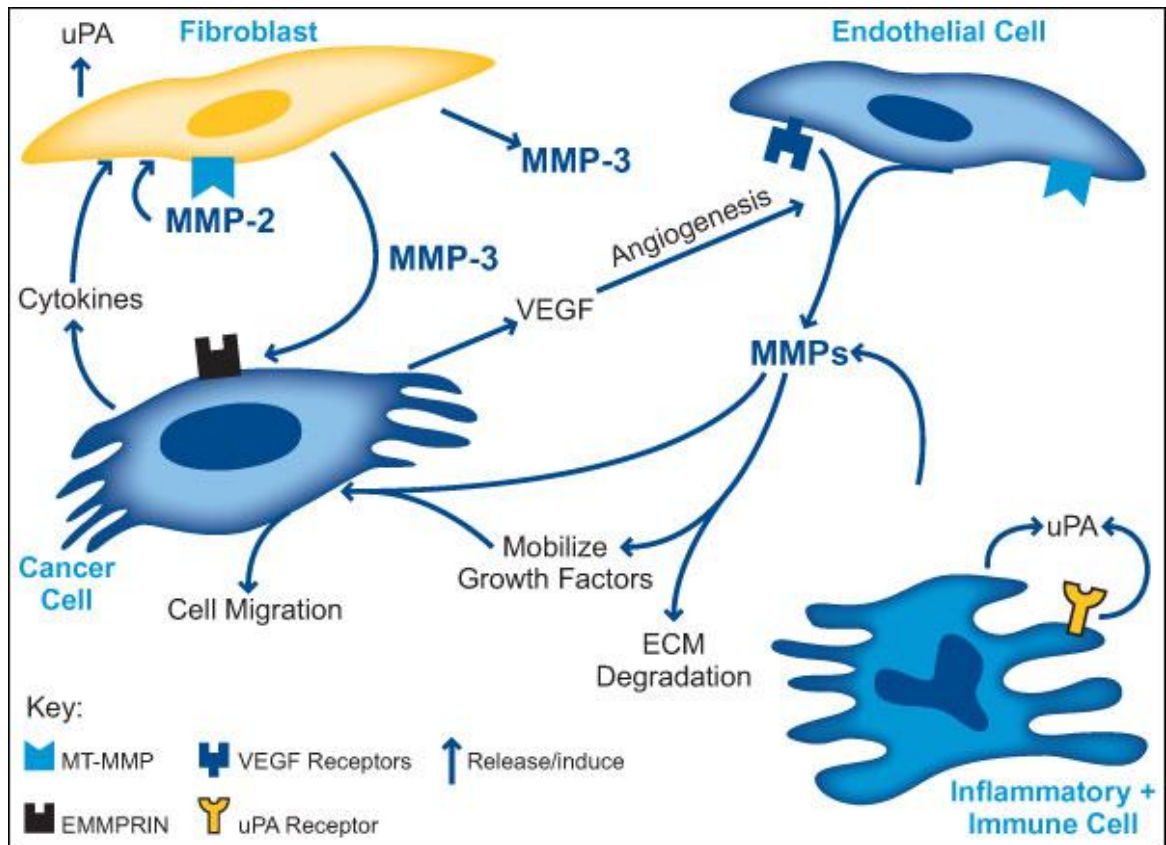


**Gambar 6. Pulpitis**

- a.) Terdapat karies pada dentin
- b.) Karies telah sampai di emai
- c.) Karies telah mencapai pulpa
- d.) Terjadi kematian pulpa akibat karies yang tidak ditangani

Sumber: <http://www.dentado.de/lexikon/pulpitis/>

Cedera jaringan pulpa menyebabkan kerusakan sel dan melepaskan mediator proinflamasi seperti histamine, bradikinin, neurokinins, neuropeptida, dan prostaglandin. Pulpitis biasanya berlangsung secara perlahan-lahan, enamel dan dentin yang mengalami karies mengandung banyak bakteri yang menimbulkan reaksi peradangan yang menembus melalui tubulus dentin yang perlahan-lahan akan menjadi pulpitis.<sup>20</sup>

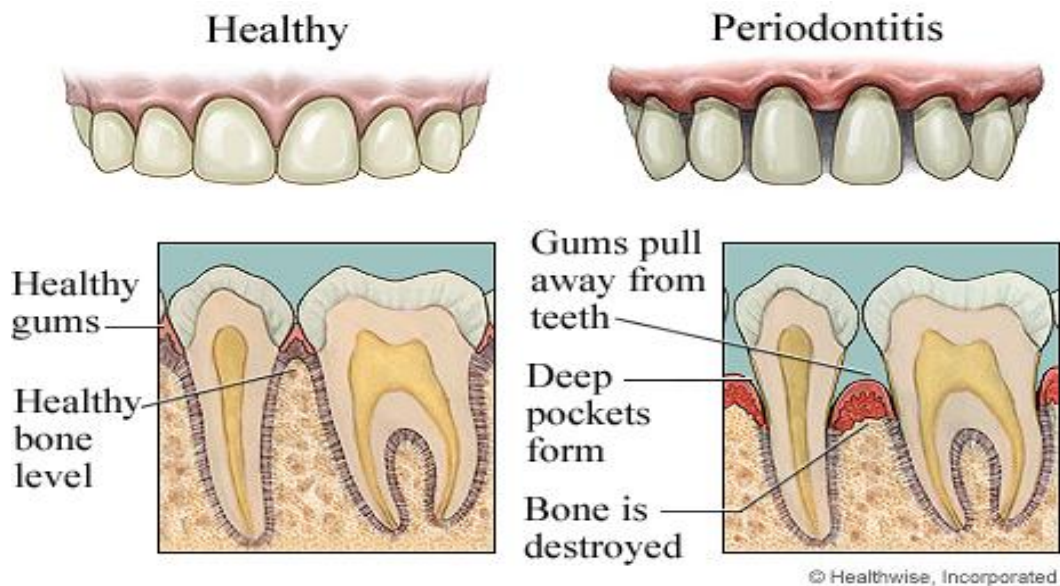


**Gambar 7.** MMPs dan Proses Inflamasi

Sumber <http://www.veinguide.com/blog-tags/department-of-vascular-surgery.aspx>

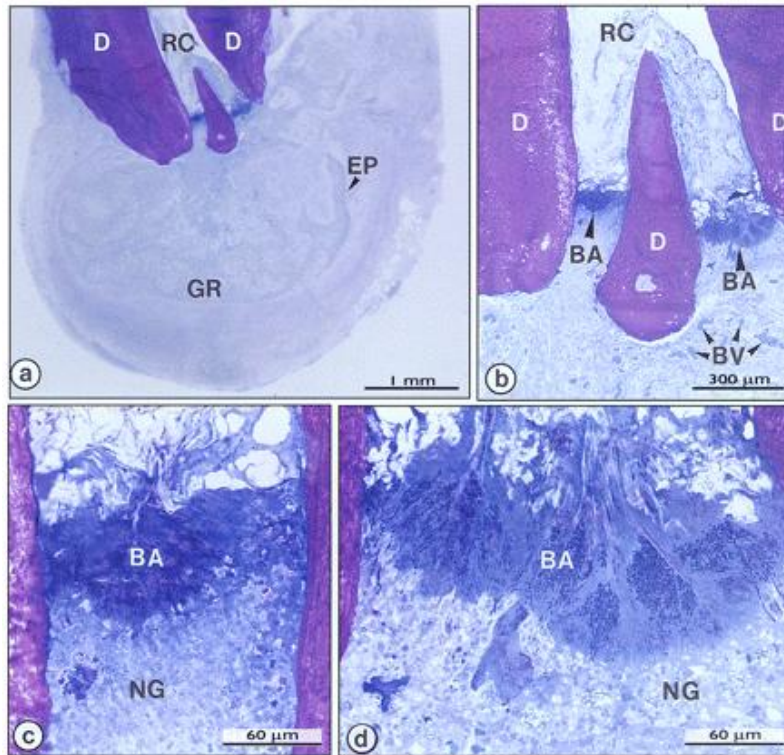
Dalam reaksi pulpa komponen bakteri dan factor inflamasi dapat merangsang neutrofil degranulasi dan sekresi oleh monosit/makrofag. IL-1 dan Tumor Nekrosis Factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) mampu menginduksi MMP-1, MMP-2, MMP-3 dan TMP-1. Secara statistic MMP1, MMP-2, MMP-3 lebih tinggi pada pulpitis dibandingkan pada pulpa yang normal.<sup>21</sup>

Proses karies juga terjadi pada jaringan periodontal, yang mana periodontitis ini merupakan proses radang yang mempengaruhi jaringan pendukung gigi. Jaringan penyangga gigi yaitu gingiva, ligamen periodontal, sementum, dan tulang alveolar. Peradangan mula-mulanya terjadi pada gingiva yang tidak dirawat, dan bila proses berlanjut maka akan menginvasi struktur di bawahnya sehingga akan terbentuk poket yang menyebabkan peradangan berlanjut dan merusak tulang serta jaringan penyangga gigi, akibatnya gigi menjadi goyang. Karakteristik periodontitis dapat dilihat dengan adanya inflamasi gingiva, pembentukan poket periodontal, kerusakan ligamen periodontal dan tulang alveolar sampai hilangnya sebagian atau seluruh gigi.



**Gambar 8.** Periodontitis

a) Gusi yang sehat, b) Gusi yang meradang (Advanced Gum Disease) Sumber : <http://www.webmd.com/oral-health/periodontitis-advanced-gum-disease>



**Gambar 9.** Patologis Periodontitis

- a) Terdapat biofil pada foramen apical yang mempengaruhi apical periodontitis yang di beri tanda GR
- b) Cluster bakteri di foramen apical dengan tanda BA
- c) Massa bakteri ditahan oleh dinding granulosit neutrofil (NG)
- d) Bakteri mulai menyebar ke jaringan periapikal

Sumber : <http://cro.sagepub.com/content/15/6/348/F2.expansion.html>

## 2.5 Peran Propolis sebagai Anti Inflamasi

Inflamasi merupakan respon biologis kompleks jaringan vaskular yang berbahaya patogen, sel yang rusak, iritasi dan radikal bebas. Inflamasi yang biasa terjadi dalam bidang kedokteran gigi yaitu inflamasi periodontal yang merupakan kelainan periodontal dengan prevalensi tinggi di masyarakat. Periodontitis kronis dipengaruhi oleh akumulasi plak dan kalkulus sebagai faktor local, ditambah faktor sistemis misalnya diabetes mellitus (DM) dan infeksi HIV.<sup>23</sup>

Inflamasi terjadi akibat dari reaksi tubuh terhadap invasi mikroorganisme patogen atau terhadap trauma karena luka, terbakar, atau bahan kimia. Pada bagian yang mengalami peradangan akan muncul tanda-tanda seperti : (1) Rubor atau kemerahan, (2) Tumor atau pembengkakan, (3) Dolor atau nyeri, (4) Kalor atau panas dan (5) *Functio laesa* atau hilangnya fungsi.<sup>23</sup> Proses inflamasi dapat menyebabkan destruksi jaringan periodonsium. Pada awalnya, PMN yang diproduksi memiliki peran protektif terhadap jaringan periodonsium. Namun PMN yang secara fungsional diaktifkan akan menunjukkan peningkatan produksi radikal bebas. Produksi prostaglandin juga meningkat karena stimulasi dari bakteri patogen gram negatif. Dalam mencapai kestabilan antara inflamasi dan sistem kekebalan tubuh, bakteri patogen secara langsung juga telah menyebabkan kerusakan pada jaringan periodonsium.<sup>24</sup>



Propolis memiliki efek anti inflamasi dimana beberapa penelitian menunjukkan propolis menekan enzim COX dan LOX selama proses inflamasi. COX di inhibisi oleh flavonoid yang menekan prostaglandin *endoperoxide synthase* dalam konsentrasi tinggi yang bergantung pada sifat hidrofilik dan struktur. Sedangkan LOX diinhibisi oleh *komponen querecetin propolis, flavonoid* yang juga dapat menginhibisi akumulasi sel mast.<sup>6</sup> Propolis memiliki komponen *caffeic acid* yang mudah masuk ke dalam sel. CAPE menginhibisi pelepasan sitokin inflamasi dan meningkatkan produksi sitokin anti inflamasi secara stimulan seperti IL-10 dan IL-4.<sup>6</sup>

Stimulan IL-10 memiliki fungsi sebagai anti inflamasi yang dapat menurunkan regulasi produksi IL-5 oleh sel T sedangkan IL-5 berperan dalam diferensiasi dan aktivasi fungsi eosinofil dengan mengontrol akumulasi eosinofil dalam jaringan yang meradang. IL-10 mempunyai dua aktivitas utama yaitu menghambat TNF- $\alpha$ , IL-1, kemokin, dan IL-12 yang diproduksi oleh makrofag dan merupakan fungsi yang paling banyak menghambat berbagai fungsi makrofag teraktivasi melalui aktivasi sel T dan merupakan umpan balik negatif. Penghambatan fungsi tambahan tersebut terjadi melalui pengurangan ekspresi molekul *major histocompatibility complex* (MHC) tipe II dan mengalami pengurangan ekspresi kostimulator tertentu.<sup>25,26</sup>

Stimulan IL-4 adalah sitokin pleiotropik tinggi yang mampu mempengaruhi diferensiasi sel Th. Sekresi awal dari IL-4 mengakibatkan polarisasi dari diferensiasi sel Th ke arah sel yang menyerupai Th2. Sel tipe Th2 mensekresikan

IL-4nya sendiri, dan diikuti produksi autokrin dari IL-4 yang mendukung proliferasi sel. Sel Th2 yang mensekresi IL-4 dan IL-10 mengakibatkan supresi dari respon Th1 oleh penurunan regulasi produksi dari IL-12 yang diturunkan dari makrofag dan menghambat diferensiasi dari sel tipe Th-1. IL-4 mengendalikan respon Th-2, memediasi aktivasi dari sel mast, dan menstimulasi produksi antibodi IgE melalui diferensiasi dari sel B ke sel yang mensekresi IgE.<sup>27</sup> IL-4 memiliki efek penghambatan pada ekspresi dan pelepasan sitokin proinflamasi. Sitokin ini mampu menghambat atau menekan sitokin yang berasal dari monosit termasuk IL-1 TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-8 dan *macrophage inflammatory protein (MIP)*. IL-4 juga diketahui dapat menekan aktivitas sitotoksik makrofag, membunuh parasit dan produksi nitric oxide yang diturunkan dari makrofag. Hal ini merupakan kebalikan dengan efek inhibisi pada produksi sitokin proinflamasi yang dimana ini dapat menstimulasi sintesis dari inhibitor sitokin IL-1.<sup>27</sup>

### **BAB III**

### **PEMBAHASAN**

Propolis memiliki efek anti inflamasi dimana beberapa penelitian menunjukkan propolis menekan enzim COX dan LOX selama proses inflamasi. COX di inhibisi oleh flavonoid yang menekan prostaglandin *endoperoxide synthase* dalam konsentrasi tinggi yang bergantung pada sifat hidrofilik dan struktur. LOX diinhibisi oleh *komponen querecetin propolis, flavonoid* juga dapat menghambat akumulasi sel mast Propolis memiliki komponen *caffeic acid* yang mudah masuk ke dalam sel. CAPE menghambat pelepasan sitokin inflamasi dan meningkatkan produksi sitokin anti inflamasi secara stimulan seperti IL-10 dan IL-4.<sup>6</sup>

*Caffeic Acid Phenethyl Ester* merupakan senyawa sederhana yang mulai dikenal ketika campuran caffeic ester asam termasuk phenethyl ester diidentifikasi sebagai prinsip utama dari anti jamur dan anti bakteri.<sup>28</sup>

*Caffeic acid phenethyl ester* CAPE merupakan salah satu komponen yang terkandung dalam propolis memiliki efek sebagai anti oksidan, anti inflamasi, anti viral, anti kanker dan imonomodulator. *Caffeic acid phenethyl ester* CAPE juga dikenal sebagai antioksidan, dengan mekanisme tiap menghambat produksi *reactive oxygen species* (ROS).

CAPE akan menjadi modulator dari asam arakidonat kaskade dan untuk menghambat aktivitas cyclooxygenase-2 di dalam sel epitel mulut manusia

dengan menekan peradangan akut pada inflamasi, dan juga dapat mempercepat penyembuhan luka pada kulit

MMPs merupakan enzim yang mendegradasi hampir semua ECM (Ekstra Cellular Matrix) dan memiliki peran penting dalam kondisi patologis destruktif seperti peradangan, pertumbuhan tumor, dan metastasis. MMPs terbagi menjadi 6 sub kelompok yaitu kolagenase, gelatinases, membrane type MMPs (MT-MMPs), stromelysins, dan matrilysins yang memiliki fungsi dan peran yang berbeda. Yang terdapat dalam kelompok kolagenase yaitu MMP-1, MMP-8, dan MMP-13 memiliki peran masing-masing dalam matrix metalloproteinase.

Salah satu kelompok gelatinase yaitu MMP-8 merupakan katalis yang lebih efektif dalam membelah substrat dari MMP1 kecuali kolagen 3. Substrat utama untuk Matriks Metalloproteinase (MMP)-8 adalah kolagen fibril. Matriks Metalloproteinase (MMP)-8 ditemukan dalam sel fibroblast seperti sel monosit, sel epitel, sel keratinosit dan sel kanker selain itu Matriks Metalloproteinase (MMP)-8 juga ditemukan dalam gingival, saliva, dan demineralisasi karies dentin.<sup>29</sup> Dalam pulpitis Matriks Metalloproteinase (MMP)-8 juga ditemukan pada sel inflamasi seperti makrofag, sel plasma, dan sel endotel MMP 8 juga dianggap sebagai keturunan sel PMN dan non PMN. MMP8 akan meningkat jika terjadi pulpitis dan proses inflamasi lainnya dan jika tidak terjadi proses inflamasi MMP 8 akan menurun. MMP-8 juga memiliki

kemampuan khas untuk mengurai kolagen tipe I dan III, yang memiliki peranan penting untuk kerusakan periodontal dalam periodontitis.<sup>30</sup>

PMN leukosit jenis MMP-8 disekresikan dalam bentuk laten 75-80 kDa dan dibelah ke bentuk aktif 65 kDa dan non PMN disekresikan dalam bentuk laten 55 kDa di belah ke 45 kDa. Molekul yang tinggi dari MMP-8 (> 100 kDa) sangat kompleks dengan inhibitor endogen seperti  $\alpha_2$ -macroglobulin, TIMPS atau hasil dimerasi sedangkan molekul yang rendah dari MMP-8 (<30kDa) merupakan hasil dari degradasi fragmen. MMP-8 dapat aktif pada resp reaktif oksigen, human trypsinogen-2, MT1-MMP, MMP3, sitokin, dan protease bakteri.<sup>30</sup>

## **BAB IV**

### **KESIMPULAN**

#### **4.1 KESIMPULAN**

Berdasarkan uraian diatas dapat ditarik kesimpulan bahwa Propolis merupakan bahan alami yang dihasilkan dari lebah dan memiliki kandungan CAPE yang berperan sebagai anti inflamasi . Propolis dalam kedokteran gigi digunakan sebagai pengobatan luka bedah, sebagai irigasi saluran akar, *pulp capping direct* dan *indirect* untuk pengurangan hipersensitivitas dentin dalam pencegahan karies terhadap *Streptococcus mutans* , dan mengobati ulserasi pada rongga mulut. CAPE pada propolis mampu menurunkan inflamasi yang terjadi pada rongga mulut seperti peradangan pada pulpa atau biasa disebut pulpitis yang merupakan proses peradangan pada jaringan pulpa gigi kelanjutan dari proses karies yang tidak ditangani, pulpitis terbagi menjadi dua yaitu pulpitis reversibel dan pulpitis irreversible untuk menentukan diagnosis pulpitis maka perlu diketahui jaringan pulpa tersebut masih dapat dipertahankan atau tidak

#### **4.2 SARAN**

Berdasarkan penjelasan diatas maka perlu dilakukan penelusuran lebih lanjut dan penelitian mengenai peranan caffeic acid phenethyl ester dari propolis terhadap proses inflamasi

## DAFTAR PUSTAKA

1. Rumondang Meutia, Dewi Kusrini, Enny Fachriya. Isolasi, identifikasi dan uji antibakteri senyawa triterpenoid dari ekstrak n-Heksana daun tempuyung. 2013 . Vol, 1 No, 1, p:156
2. Gartika Meirina, Mieke Hemiawati Satari. Beberapa bahan alam sebagai alternatif bahan pencegah karies. Available from 2013 [http://pustaka.unpad.ac.id/wpcontent/uploads/2013/08/pustaka\\_unpad\\_beberapa\\_bahan\\_alam.pdf](http://pustaka.unpad.ac.id/wpcontent/uploads/2013/08/pustaka_unpad_beberapa_bahan_alam.pdf) Accessed Desember 23, 2013
3. Budiaman Arief Rahman. Uji Efektifitas Empat Variasi Propolis Terhadap Prouksi Propolis Lebah Madu *Apis mellifera* L. Jurnal Perennial. 2006. Vol 2. p; 1-4
4. Lotfy Mahmoud. Biological Activity of Bee Propolis in Health and Disease. Asian pasific journal of cancer prevention. 2006. Vol 7
5. Sabir Ardo. Respons inflamasi pada pulpa gigi tikus setelah aplikasi ekstrak etanol propolis (EEP). Dent. J. 2005. Vol. 38, No.2. P; 77-83
6. Rajoo Merlini, Abhishel Parolia, Allan Pau, Fabian Davamani Amalraj. The Role of Propolis in Inflammation and Orofacial Pain: A Review. 2013. P; 651-664
7. Hegazi Ahmad G. Propolis on Overview.(7) Available from 2002 [http://www.apocpcontrol.org/paper\\_file/issue\\_abs/Volume7\\_No1/Lotfy.pdf](http://www.apocpcontrol.org/paper_file/issue_abs/Volume7_No1/Lotfy.pdf) Accessed Desember 23, 2013
8. Sabir A. Aktivitas antibakteri flavonoid propolis trigona sp terhadap streptococcus mutans (in vitro). Dent J 2005;38:135-141

9. A.F.N. Ramos, Miranda J.L. Propolis: a review of its anti-inflammatory and healing actions. *J. Venom. Anim. Toxins Incl. Dis.* Vol.13, No.4 (11)
  
10. Bogdanov S. Propolis : composition, health, medicine : A Review. Available from 2011(10)  
<http://www.beehexagon.net/files/fileE/Health/PropolisBookReview.pdf> Accessed Desember 23,2013
  
11. Wieckiewicz Włodzimierz, Marta Miernik, Miszko Wieckiewicz and Tadeusz Morawiec. *Review Article: Does Propolis Help to Maintain Oral Health?*. Available from 2012  
<http://downloads.hindawi.com/journals/ecam/2013/351062.pdf>  
 Accessed Desember 23,2013
  
12. Bankova V. Chemical diversity of propolis makes it valuable source of new biologically active compounds. *Journal of ApiProduct and ApiMedical Science* 2009;1(2)
  
13. Susilo B, Ni Made M, Eko Budi K, Mangestuti A. Komposisi Kimiawi Dan Aktivitas Anti Mikroba Propolis Dari Malang Jawa Timur. *J. Penelit. Med. Eksakta.* 2009. Vol. 8 No.1
  
14. Kaihena M. Propolis Sebagai Imunostimultor Terhadap Infeksi *Micobacterium tuberculosis*. Prosiding FMIPA Universitas Pattimura. 2013
  
15. Eraslan E, Cansel T, Burak UZ, Arif K, Cemile K, Reyhan B, Ozlem A. The Effect of Caffeid Acid Phenethyl Ester (CAPE) on Acetic Acid Induced Colitis in Rats. *The New Journal of Medicine.* 2010
  
16. Samet N, Caroline L, Srinivas M, Susarla, Naama S-R. The Effect of Bee Propolis on Recurrent Aphthous Stomatitis : a Pilot Study. *Original Article Clin Oral Invest.* 2007



17. Refa Safaruddin, Tri Ayu L. Caffeic acid phenethyl ester menurunkan ekspresi endoglin pada kultur HUVECs yang di paparkan glukosa tinggi. Jurnal ked.Brawijaya. Vol. 27, No. 4
  
18. Sarsono, Ipop S, Martini, dan Diding HP. Identifikasi Caffeic Acid Phenethyl Ester Dalam Ekstrak Etanol Propolis Isolat Gunung Luwu. Jurnal Bahan Alam Indonesia . 2012. Vol. 8 No. 2
  
19. Irene Margerethe. Kajian Senyawa Bioaktif Propolis *Trigona* spp. Sebagai Agen Anti Karies Melalui Pendekatan Analisis Kimia Dipandu Dengan *Biossay*. 2012. Disertasi
  
20. Visse Robert. Hidaki Ngase. Matrix Metalloproteinase and Tissue Inhibitors of Metalloproteinase: Structure, Function, and Biochemistry. Journal of The American Heart Association. 2014
  
21. Chrestella Jessy. Gambaran Imunoekspresi Matrix Metalloproteinase 9 (MMP-9) Pada Lesi-Lesi Prakanker Dan Karsinoma Serviks Invasif. 2009. Tesis
  
22. Eba Hisanori, Yusuke Murasawa, Koichiro Iohara, Zenzo Isogai, Hiroshi Nakamura, Hiroyuki Nakamura, Misako Nakashima. The Anti-Inflammatory Effects of Matrix Metalloproteinase-3 on Irreversible Pulpitis of Mature Erupted Teeth. Journal Pone. 2012
  
23. An MWC Publication. Gingivitis: an Inflammatory Periodontal Disease. 2004. Vol. 25, No. 7
  
24. Santoso Oedijani, Sarwono Waspadji. The effect of non-surgical periodontal therapy on systemic immune response and blood glucose level of NIDDM patients. Med.J.Indonesia. 2008. Vol. 17, No. 1(13)
  
25. Soerosos Admodi. Sitokin. Journal Oftamologi Indonesia. 2007. Vol. 5, No. 3.
  
26. Islam Andi Asadul. Rasio TNF- $\alpha$ /IL-10 Serum Awal sebagai Prediktor Luar pada Operasi Epidural hematoma. Maj. Kedokteran Indonesia . 2007. Vol. 27. No. 5

27. Kiyota Tomomi.Satoshi Okuyama.Michael T Jacobsen.Howard E Gendelman.Tsuneya Ikezu. CNS expression of anti-inflammatory cytokine interleukin-4 attenuates Alzheimer's disease-like pathogenesis in APP=PS1 bigenic mice. Journal Faseb. 2010. No. 24(8).
28. Parolia A, Thomas MS, Kundabala M, Mohan M. Propolis and its potential uses in oral health. International Journal of Medicine and Medical Science. 2010; 2(7)
29. Korpi Jarkko. Collagenase-2 (Matrix Metalloproteinase-8)in Tongue Squamous Cell Carcinoma, Bone Osteosarcoma,And Wound Repair. Faculty of Medicine. University of Oulu.2010. Dissertation
30. Wahlgren Jaana. Matrix metalloproteinases in pulpitis, chronic apical periodontitis and odontogenic jaw cysts .Faculty of Medicine, University of Helsinki.2013. Dissertation

